

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

T H E S E

Année 1962

Pour le

N° 1549

87

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

D I P L O M E D ' E T A T

par

B O N N I C H O N Patrice

Ancien externe de l'Hôpital de Tours

Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur de Paris

Né le 29 Mars 1934 à Saint Pierre Le Moutier

Présentée et soutenue publiquement le :

1962

T I T R E

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DES AFFECTIONS A

PYOCYANIQUES PAR LE METHANE SULFONATE DE COLISTINE

Président : M. R. GARCIN, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552010_0033

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

N° 1549

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BONNICHON Patrice

Ancien externe de l'Hôpital de Tours

Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur de Paris .

Né le 29 Mars 1934 à Saint Pierre Le Moutier

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DES AFFECTIONS A

PYOCYANIQUES PAR LE METHANE SULFONATE DE COLISTINE

Président

Monsieur le Professeur Raymond GARCIN

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : BONNICHON

Prénoms : Patrice

Date de soutenance : 6 Février 1962

N° d'ordre : 1549

1

BONNICHON Patrice

Contribution à l'étude du
traitement des affections à
pyocyaniques par le méthane
sulfonate de colistine.

Paris Dact. in 4° 46 pages

Thèse Méd. PARIS 1962

n° 1549

2

BONNICHON Patrice

Contribution à l'étude du
traitement des affections à
pyocyaniques par le méthane
sulfonate de colistine.

Paris Dact. in 4° 46 pages

Thèse Méd. PARIS 1962

n° 1549

3

BONNICHON Patrice

Contribution à l'étude du
traitement des affections à
pyocyaniques par le méthane
sulfonate de colistine.

Paris Dact. in 4° 46 pages

Thèse Méd. PARIS 1962

n° 1549

4

BONNICHON Patrice

Contribution à l'étude du
traitement des affections à
pyocyaniques par le méthane
sulfonate de colistine.

Paris Dact. in 4° 46 pages

Thèse Méd. PARIS 1962

n° 1549

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT
DES AFFECTIONS A PYOCYANIQUES PAR
LE METHANE SULFONATE DE COLISTINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN A., BENARD H., BULLIARD H., CADENAT F., CHABROL E.,
CHAMPY C., DEBRE R., CASTINEL P., GUILLAIN,, HALPHEN E., HAZARD R.,
HEUYER G., LANTUEJOUL P., LAROCHE G., LEVY-SOLAL E., LIAN C., LOEPER M.,
MARION G., MATHIEU P., MOCQUOT P., MONDOR H., NONOD R., MOREAU R.,
OLIVIER E., PASTEUR-VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET C., STROHL.
TANON L.,

D O Y E N Léon BINET
Membre de l'Institut
A S S E S S E U R Jean VERNE

P R O F E S S E U R S

Anatomie	MM.
Anatomie pathologique	DELMAS A.
Anesthésiologie	DELARUE J.
Biochimie médicale	BAUMANN J.
Biochimie médicale (Prof. à titre personnel)	JAYLE M.F.
Biochimie médicale (Prof. à titre personnel)	ETTORI J.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	SCHAPIRA G.
Biologie médicale	CHAILLEY-BERT P.
Biologie médicale (Prof. à titre personnel)	FAUVERT R.
Cancérologie médicale et sociale	BOURLIERE F.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	BERNARD J.
Clinique cardiologique (Broussais)	REDON H.
(Beaujon	MOUQUIN M.
(Cochin	SICARD A.
(Hôtel Dieu	N.
Cliniques chirurgicales (Pitié	PATEL J.
(St-Antoine	CORDIER G.
(Salpêtrière	GOSSET J.
(Tenon	MOULONGUET P.
Clinique de chirurgie infantile et	LORTAT-JACOB J.L.
Orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE M.
Clinique chirurgicale orthopédique et	MERLE D'AUBIGNE R.
réparatrice (Cochin)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	GAUDART-D'ALLAINES F. de
(Broussais)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY J.
(Laënnec)	DECOURT J.
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY M.
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO P.
Clinique gynécologique (Broca)	

MM.

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS R.
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA J.
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET P.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY J.
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER J.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL G.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
	LENEGRE J.
	SOULIE P.
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON L.
	BROUET G.
	BARIETY M.
	DREYFUS G.
	KOURILSKY
Clinique médicale d'Hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY G.
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES L. de
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT M.
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID M.
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN R.
	LACOMME M.
Clinique obstétricale	MERGER R.
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT J.
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY M.
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG M.
Clinique de pédiatrie sociale (Enf. Malades)	MARIE J.
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD E.
Clinique de psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX L.
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE F.
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME M.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE A.
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie (Prof. à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS H.
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SEZE S. de
Histologie	VERNE J.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN R.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON P.

Hygiène et médecine préventive (Prof. à titre personnel)	DEPARIS M.
Médecine du Travail	DESOILLE H.
Médecine légale	PIEDELIEVRE R.
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	PASQUELLE R.
Parasitologie	GALLIARD H.
Parasitologie (Prof. à titre personnel)	BRUMPT L.C.
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE R.
Pathologie chirurgicale (Prof. à titre personnel)	LAURENCE G.
Pathologie exotique	LAVIER G.
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN F.P.
Pathologie médicale	MILLIEZ P.
Pathologie respiratoire	TURIAF F.
Pathologie et thérapeutique générales	DOUDIN G.
Pharmacologie	CHEYMOL J.
Pharmacologie (Prof. à titre personnel)	LEVY Melle J.
Physiologie	BINET L.
Physiologie (Prof. à titre personnel)	BARGETON D.
Physiologie (Prof. à titre personnel)	PARROT J.
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE F.
Physique médicale	DOGNON A.
Physique médicale (Prof. à titre personnel)	DJOURNO A.
Radiologie médicale	DESGREZ H.
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	LEGER L.
Thérapeutique	CONTE M.

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE - PROFESSEURS AGREGES

ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	MM. (CABROL C.	(OLIVIER G.
	(COUINAUD C.	
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS Mel P.	(ORCEL L.
	(BUSSER F.	(PAILLAS J.
	(GOUYGOU Ch.	
Anesthésiologie	(BARBIER	(TOURNIER P.
	(CHRISTOL	
Biochimie médicale	(DESGREZ P.	
	(POLONOSKI J.	
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	(PLAS F.	
Carcinologie	(DENOIX P.	(MATHE G.
Dermato-syphiligraphie	(DUPERRAT B.	
Electro-radiologie	(LEDOUX -LEBARD G.	
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER G.	(DAUSSET J.
Histologie	(GOUJARD R.	(MAROIS M.
	(RACADOT J.	
Hydrologie	(CORNET A.	

Hygiène	MM.	(BOYER J.	(CORRE-HURST L.
Maladies infectieuses		(BASTIN R.	(DUPONT V.
Médecine légale		(DEROBERT L.	(HADENGUE A.
Médecine du Travail		(FOURNIER E.	(GUBNIOT M.
Neurologie		(ALHERMITTE F.	
		(GRANJON A.	(HERVET E.
		(LE LORIER G.	(MORIN P.
Obstétrique		(MUSSET R.	(ROBEY M.
		(TROYER-ROZAT J.	
Ophthalmologie		(BREGEAT P.	(SARAUX H.
Orthopédie		(JUDET R.	(RAMADIER J.
Oto-rhino-laryngologie		(DEBAIN J.	
Parasitologie		(CHABAUD A.	
		(BARCAT J.	(BINET J.P.
		(CAUCHOIX J.	(CHATELIN C.L.
		(DUBOST Ch.	(DUBOST Cl.
Pathologie chirurgicale		(FAUREL J.	(FLABEAU P.
		(GERMAIN A.	(LOYGUE J.
		(MERCADIER	(PERROTIN J.
		(ROBERT H.	(THOMERET G.
Pathologie exotique		(SCHNEIDER J.	
		(CROSNIER J.	(HARTMANN L.
Pathologie expérimentale		(LOEPER J.	(MAURICE J.
		(RICHET G.	
		(AUSSANAIRE M.	(BOUR H.
		(BOUVIER J.	(BOUVRAIN Y.
		(BRICAIRE H.	(BRISSAUD H.
		(BROCARD H.	(BUGE A.
Pathologie médicale		(CASTAIGNE P.	(CATINAT J.
		(CONTAMIN F.	(COURY C.
		(FREZAL J.	(HOUSSET E.
		(LAROCHE Cl.	(LESOBRE R.
		(MACREZ C.	(NICK J.
		(PEQUIGNOT H.	(ROYER P.
		(WOLFROMM R.	
		(JOSEPH R.	(MANDE R.
Pédiatrie-puériculture		(HOZZICONACCI P.	(POLONOVSKI C.
		(ROSSIER A.	
Pharmacologie		(BOISSIER J.	(LECHAT P.
Physiologie		(DEJOURS P.	
Physique médicale		(GOUGEROT L.	(KELLERSHOHN
Pneumo-phtisiologie		(KREIS B.	
Psychiatrie		(PICHOT P.	
Psychiatrie infantile		(DUCHE D.	
Rhumatologie		(DELBARRE F.	(CHAPUT Mme A.
Stomatologie		(CERNEA P.	(GRELLET M.
			(LAMOTTE M.
Thérapeutique		(CHASSAGNE	
Urologie		(QUENU L.	

III. PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Anatomie	MM. (DEBEYRE (ABOULKER P.	(AMELINE A.
Clinique chirurgicale	(HUGUIER J. (PADOVANI P. (ROUX M.	(OLIVIER (POILLEUX F. (VERNE J.M.
Clinique médicale	(DOMART A. (RAMBERT P.	(PERRAULT M. (THIEFFRY S.
Clinique obstétricale	(GRASSET J. (RAVINA J.	(MAYER M.
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES P.	OFFRET G.
Clinique oto-rhino-laryngo.	(MADURO R.	
Clinique pédiatrique et puériculture	(LAPLANE R.	
Clinique psychiatrique	(BARUK H.	
Clinique urilogique	(KUSS R.	
Médecine légale	(GAULTIER	

IV - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	(HAUDUROY P.
Pathologie chirurgicale	(RUDLER J.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

	(BOLTANSKI E. (LAUNAY C.
Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA J.
Secrétaires	Mme DEURLAND H. Mel CHAINTREUIL Mme ROCHE L.
Conservateur en chef	M. le Docteur HAHN A.
Conservateur	Melle DUMAITRE P.
Bibliothécaires	Mmes CONTET J., FORGET F., Melles LAURENT H. LE NOIR G. QUIEVREUX E.

A MES PARENTS

en témoignage de mon affection profonde

et de ma reconnaissance filiale

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Raymond GARCIN,

Professeur de Clinique de Pathologie
et de thérapeutique générales à la
Faculté de Médecine,

Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse ,

Témoignage de notre respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur TREFOUEL

Directeur de l'Institut Pasteur, Membre de l'Institut,
Membre de l'Académie nationale de Médecine.

A Monsieur le Docteur AUBLANT

Secrétaire général de l'Institut Pasteur .

A Monsieur le Docteur René MARTIN

Médecin chef de l'Hopital Pasteur

Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a accueilli avec
bienveillance comme interne.

En témoignage de notre respec-
tueuse reconnaissance pour le
précieux enseignement qu'il nous
a constamment prodigué .

A Monsieur le Docteur SUREAU

Docteur Es-Sciences

Médecin de l'Hopital Pasteur

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre gratitude et de notre respectueuse affection.

A Monsieur le Docteur CHABBERT

Chef de Laboratoire de l'Hopital de l'Institut Pasteur.

que nous remercions vivement de nous avoir aidés tout au long de ce travail.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR

Monsieur le Docteur De LAVEDAN de CASAUDON

Monsieur le Docteur HENOCQ

Monsieur le Docteur BERROD

Monsieur le Docteur Louis MARTIN

Monsieur le Docteur LE CANUET

A mes Amis de l'Internat et du Laboratoire.

Aux religieuses de l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

Les affections à pyocyaniques ont toujours posé de graves problèmes thérapeutiques pour le clinicien. Ce problème loin d'être résolu malgré la pluralité des antibiotiques semble être de plus en plus à l'ordre du jour de l'actualité bactériologique et clinique en raison de la constante augmentation des affections à pyocyanique et des dangers qu'elles représentent. Une statistique établie dans un hôpital spécialisé dans le traitement des grands brûlés montre qu'en 1953-1954 40 % des septicémies étaient dues au B pyocyanique, en 1954 ce pourcentage atteint 65 %. GRABER (U.S.A.) souligne récemment l'augmentation des affections à pyocyaniques qui tendent de plus en plus à l'emporter sur les affections à staphylocoques. Il existe donc un besoin actuel évident d'antibiotiques actifs contre ces bactéries à gram négatif.

L'étude de la sensibilité des antibiotiques au Laboratoire sur les diverses souches de Pseudomonas nous a permis de distinguer ceux qui étaient plus particulièrement sensibles à l'égard de ces germes. Parmi les antibiotiques efficaces à l'égard de ces germes, les polymyxines et surtout le sulfate de polymyxine B se sont montrés les plus actifs, mais leur emploi reste limité du fait de leur toxicité.

Un antibiotique dont la composition chimique se rapproche de cette famille semble avoir une réelle efficacité à l'égard des affections à pyocyaniques.

Ainsi l'objet de cette étude sera d'essayer de montrer à l'aide des observations cliniques les résultats thérapeutiques qui ont été obtenus chez des sujets présentant une affection à pyocyanique et

traités par le méthane sulfonate de colimycine . Nous pouvons dire que les résultats ont été variables et que si la colimycine semble avoir un effet particulièrement intéressant à l'égard des pyocyaniques il n'en reste pas moins que la stérilisation complète de certaines affections reste encore difficile .

Dans un premier chapitre nous ferons un bref rappel de l'étude générale de la colimycine.

Dans un deuxième , nous aborderons les méthodes qui nous ont permis de déterminer la sensibilité du pseudomonas à l'égard de la colimycine.

Dans un troisième, nous étudierons les faits cliniques et les résultats thérapeutiques chez les malades traités par la colistine.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Propriétés de la COLIMYCINE

C'est un antibiotique polypeptidique isolé d'une culture purifiée d'*Aérobacillus Colistinus* par YASUO-KOYAMA au Japon en 1950.

Il se présente sous forme de deux sels :

- le sulfate de colimycine pour l'administration par voie buccale.

- le méthane sulfonate de colimycine pour l'administration par voie parentérale . Son taux d'élimination après injection intramusculaire est limité. Cette élimination se fait par les urines. Le maximum de la concentration urinaire est atteint trois heures après l'injection et le taux se maintient constant 15 heures et plus.

Propriétés physiques

C'est une poudre de saveur amère, blanc jaunâtre, inodore.

Elle est stable à la chaleur et peut rester à la température de 100° C. sans que l'on puisse constater une perte sensible de son activité.

Son spectre d'absorption ultra violet maximum est à 8225 my

Le produit purifié est homogène à l'électrophorèse (pH = 5) et par distribution à contre courant.

Le produit commercial présente 3 pics de migration à l'électrophorèse et 5 Spots après chromatographie butanol acétique. Seuls une tâche et un Spot correspondent au produit purifié et sont antibiotiques.



Propriétés chimiques

De poids moléculaire 1200 ± 50 , la colimycine est un polypeptide basique dont la constitution en pourcentage est la suivante :

Thréonine 11,76

dl Leucine 10,67

Acide alphagamma diamino butyrique 18,11

et qui présente une formule cyclique comme l'ont montré KUREHARA et SUZUKI de Tokio et confirmé BIZERTE et DAUTREVAUX en France.

Son origine, sa structure chimique cyclopeptidique et son action bactériologique rapprochent la colimycine des antibiotiques polypeptiques tels que : Polymyxine - Polypeptidiques - Circuline

Propriétés pharmacologiques

FORNI & GUIDETTI ont étudié les propriétés pharmacodynamiques et toxiques de la colimycine.

1°/ Action sur la circulation et la respiration . L'étude faite sur des chiens et des lapins auxquels on avait administré 1, 2, 4 et 8 mg par KG de sulfate de colistine n'a montré aucune modification cardiovasculaire et respiratoire.

2°/ L'action hypothermisante sur les centres thermo régulateurs comparée à celle de l'insuline et de l'adrénaline ne se manifeste qu'aux doses de :

100 gammas pour l'adrénaline

0,01 U.I. pour l'insuline

100 à 200 gammas pour la colimycine

Au point de vue toxicité

La colimycine administrée par voie parentérale à des lots de souris de poids d'environ 18 g a montré les chiffres de mortalité suivants que nous avons résumés dans le tableau ci-dessous :

Dose en mg	Animaux en exp.	Morts	% de morts
16	8	0	0
19,2	8	2	25
23	8	4	50
27,6	8	7	87,5
33,1	8	7	87,5

Le calcul de la DL 50 donne pour celle-ci une valeur égale à 23 mg par kilogramme. La même expérience faite sur des cobayes a montré :

Dose en mg	Animaux en exp.	Morts	% de morts
30	8	0	0
35	8	4	50
40	8	6	75
45	8	7	87,5
50	8	7	87,5

Le calcul de la DL 50 donne une valeur de 33,1 mg/kg.

En ce qui concerne la toxicité chronique, celle-ci, recherchée sur un lot de 20 souris ayant reçu, par voie intra-péritonéale, 0,04 mg de colimycine (0,5 ml) pendant 50 jours, a montré que 16 souris sur 20

ont survécu après avoir reçu 100 mg par kg. L'autopsie des 20 animaux a permis de constater qu'il n'y avait aucune modification histologique des principaux organes (poumons, foie, rate , reins et cerveau) .

La dose létale de la toxicité par voie intraveineuse étudiée à l'Hôpital de l'Institut PASTEUR, chez la souris, s'est montrée supérieure à 100 mg par souris de 20 g. soit plus de 5g./kg.

Donc, la colimycine est parfaitement tolérée sur des malades traités à des doses importantes, comme nous pourrions le montrer dans l'étude clinique des observations.

Spectre d'activité

Comme l'a montré HUTINEL dans sa thèse (Etudes expérimentales de la colimycine) , le spectre d'activité de la colimycine et de la polymyxine est totalement distinct de celui des autres antibiotiques de la famille streptomycine, néomycine, tétra cycline et chloramphénicol. Il y a une indépendance totale entre l'activité de la colimycine et celle des antibiotiques à large spectre.

De plus, il y a une résistance croisée complète avec la polymyxine et la colimycine, mais il n'y a pas de résistance croisée avec les antibiotiques à large spectre, et il existerait même une sensibilité collatérale avec la streptomycine et la néomycine , c'est à dire que la souche résistante à la colimycine est légèrement plus sensible à ces deux antibiotiques que la souche originale, comme ont essayé de le démontrer certains auteurs utilisant la technique de DEMEREC. Pour les pseudomonas la résistance à la colimycine s'accompagne d'une

diminution du taux de croissance et d'une modification de l'aspect des colonies. L'action bactériostatique de la colimycine comparée à celle de la polymyxine a été démontrée sur 43 souches d'entéro-bactéries diverses sensibles à ces deux antibiotiques utilisant un procédé d'incubation décrit par HERTLEY, La répartition a été la suivante :

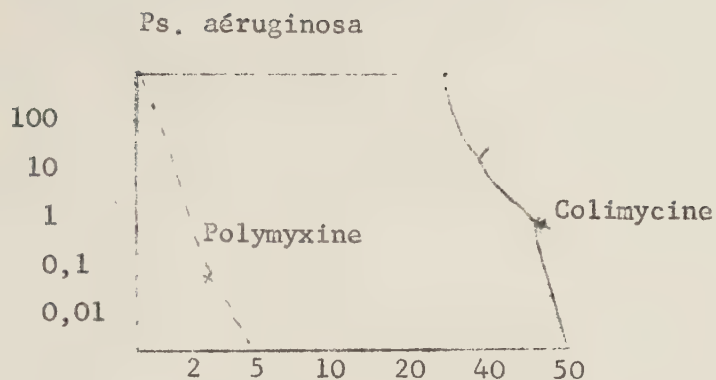
	Nombre de souches inhibées par					Moyenne
	0,15 :	0,3 :	0,7 :	1,5 :	3mcg/ml :	mcg/ml
Polymyxine	1	37	4	1	-	0,36
Colimycine	-	-	1	32	10	1,83

Comme nous le voyons les moyennes de 0,36 mcg/ml pour la polymyxine et de 1,83 pour la colimycine, sont donc 5 fois supérieures pour cette dernière.

De plus, l'action du méthane sulfonate de colimycine est variable suivant le nombre de germes (elle diminue avec l'augmentation du nombre de germes, HUTINEL). Il, est plus actif en milieu acide qu'en milieu alcalin.

Action bactéricide

Si nous comparons maintenant l'action bactéricide de la colimycine et de la polymyxine exprimée en unité de vitesse nous constatons qu'en prenant comme test une souche de pseudomonas aëruginosas, que l'effet bactéricide est obtenu en 5 à 10 minutes avec la polymyxine et en 80 minutes avec la colimycine.



De plus la courbe montre qu'à concentration égale l'action bactéricide de la colimycine se produit avec un certain retard sur la polymyxine.

Association

La colimycine ayant un spectre limité aux bacilles gram négatifs, il est de toute évidence nécessaire de l'associer avec un antibiotique actif sur les germes gram positifs, tel que Pénicilline ou du groupe de l'Erythromycine, si l'on veut agir sur une flore complexe. D'ailleurs nous ne reprendrons pas ce chapitre qui a fait déjà l'objet d'autres études.

SENSIBILITE DU PSEUDOMONAS A L'EGARD DE LA COLIMYCINE

Dans ce deuxième chapitre, nous allons étudier la sensibilité du Pseudomonas à l'égard de la Colimycine. Comme nous pourrons le constater à la fin de cette étude et lorsque nous aborderons les faits cliniques, les affections à pyocyaniques et plus particulièrement à pseudomonas demeurent toujours d'une thérapeutique difficile. Cette difficulté semble due à plusieurs raisons :

a) Dans la population d'une souche déterminée les individus microbiens présentent une grande hétérogénéité de sensibilité . En 1954 HESSEBERG et MULLER travaillant sur 22 souches de pseudomonas aérogénosa , isolent pour chaque souche 100 colonies et montrent pour quatre antibiotiques, que la sensibilité de ces colonies se répartit sur un éventail de concentrations qui va de la sensibilité à la résistance.

Cette sensibilité étant variable suivant le milieu c'est ainsi que le méthane sulfonate de colistine est plus actif en milieu acide qu'en milieu alcalin et est faiblement modifié par le sérum.

b) Suivant le nombre de germes . L'augmentation du nombre de germes diminue le plus souvent l'activité du traitement

c) Enfin depuis 15 ans la sensibilité a évolué d'une façon diversement appréciée

d) Pseudomonas aérogénosa produit une pénicillinase et une substance inhibitrice de la streptomycine. (Arquie et Coll. Lightbrown)

e) les limites entre la sensibilité et la résistance sont aussi appréciées différemment.

Certains auteurs ont étudié la sensibilité de 119 souches vis à vis du sulfate de colistine, par la méthode de dilution en gélose. Les résultats sont figurés dans le tableau suivant , associés à ceux fournis par d'autres auteurs de façon à avoir une idée d'ensemble de la sensibilité du pseudomonas et de son évolution pour les différents antibiotiques.

	C. M. I. (ug/ml)								
	0,5	1	2	4	8	16	32	64	R
Colimycine	8	8	44	53	6	.	.	1	.
Streptomycine	2	2	1	4	14	26	5	2	30
Néomycine	.	.	2	1	3	5	13	33	29
Tétracycline	.	.	.	2	1	.	.	.	79
Chloramphénicol	.	1	.	.	.	.	.	5	76
	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Comme on peut le constater dans ce tableau en ce qui concerne le méthane sulfonate de colistine, 97 souches sur 119 sont inhibées par des concentrations inférieures à 3mcg/ml d'autre part il ne semble pas y avoir évolution vers la résistance in vitro, avec l'utilisation de cet antibiotique comme avec la polymyxine.

Le sulfate de polymyxine B , très toxique , utilisé surtout pour usage local, a presque inhibé la totalité des souches pour des concentrations de l'ordre de 3 à et aucune souche résistante n'est apparue.

Par contre lorsqu' on compare la sensibilité à la streptomycine du pseudomonas on voit d'après le tableau qu'ils se répartissent en deux populations :

- L'une dont le pourcentage maximum de sensibilité est variable suivant les auteurs, autour de 16mcg/ml Pour LUTZ il est de 10 à 20mcg/ml pour FINLAND 50mcg/ml et 50 à 100 mcg/ml pour BOURSE.

- L'autre est composée de souches nettement résistantes inhibées par des concentrations supérieures à 100 et même 1000mcg/ml Ces deux populations ont en fait une importance respective variable , du fait qu'au cours des années, comme l'ont signalé CHABBERT et ses collaborateurs, une évolution vers l'augmentation de la proportion des souches résistantes particulièrement à la streptomycine s'est faite, et que le traitement sélectionne certainement les souches résistantes . GRABER signale que les souches isolées chez les grands brûlés sont presque toutes résistantes, alors que les souches isolées des selles seraient sensibles. (Références, observations cliniques.)

FINLAND et ses collaborateurs montrent , en effet, que le pourcentage des souches résistantes à 400MCG/ML passe de 13 à 44% , cependant HUTZ et ses collaborateurs signalent une diminution des souches résistantes en pourcentage (81 à 65% de 1953 à 1957).

La méthode des disques montre une majorité de souches peu sensibles ou résistantes vis à vis de la néomycine. Cependant YOW & BOURSE étudiant la sensibilité des pseudomonas aeruginosa à la néomycine en milieu liquide trouvent 50% de souches sensibles à moins de 15mcg/ml Ceci semble dû à l'action de certains sels dans les méthodes de diffusion et de dilution . De plus, en raison de son action toxique pour

le rein, cet antibiotique est utilisé uniquement par voie locale ce qui rend difficile d'évaluer son activité in vivo.

Comme le montre le tableau précédent, peu de souches sont sensibles à la tétracycline , la diotétracycline et l'oxytétracycline. Sur 86 souches, une seule montre une résistance aux deux premiers antibiotiques et une sensibilité très importante à l'oxytétracycline, sur 100 souches, LUTZ et ses collaborateurs montrent que la plupart sont inhibées par moins de 10mcg/ml d'oxytétracycline tandis qu'il faut entre 10 et 100mcg/ml de tétracycline. En fait, une telle différence ne se rencontre pas aussi nettement si on utilise la technique des dilutions en milieu solide . Dans ce cas l'oxytétracycline se montre à peine deux fois plus active que la tétracycline.

Le chloramphénicol présente peu d'activité à l'égard du *pseudomonas aeruginosa* , moins de 10% des souches sont actuellement inhibées par des concentrations inférieures à 50mcg/ml. D'après cette étude in vitro on peut constater un fait : " les antibiotiques réellement actifs sont les polymyxines et le sulfate de colistine "

Au point de vue bactériologique et thérapeutique cette étude de la sensibilité du *pseudomonas aeruginosa* apporte des éléments utiles.

Dans l'ensemble au point de vue bactériologique , l'antibiotique du *pseudomonas* peut donc se définir par une sensibilité incontestable à l'égard de la colistine et des polymyxines une résistance assez grande à la famille des streptomycines-néomycines, aux tétracyclines au chloramphénicol et une résistance complète vis à vis des macrolides et de la pénicilline.

A noter que les pseudomonas aërugiosa que nous avons pris pour étude, semblent plus résistants que les autres pseudomonas.

Les antibiotiques ont d'autre part une action sur la production de pyocyanine. Les souches les plus résistantes à la streptomycine isolées de préférence à la suite d'un traitement sont des souches apigmentées. Selon BOURSE, on peut observer des variations de production de pyocyanine pour les concentrations subinhibitrices de streptomycine, néomycine, tétracycline avec parfois un phénomène de zone . Certains auteurs ont observé sur trois souches sur quatre de pseudomonas aeruginosa une disparition complète et permanente de la production de pyocyanine , en présence de concentrations subinhibitrices de chloramphénicol et d'érythromycine.

Au point de vue thérapeutique, quels sont donc les antibiotiques actifs sur le pseudomonas aëruginososa .

A côté des antibiotiques majeurs tels que la streptomycine qui s'est montrée en discordance dans son activité in vitro et in vivo sur la souche pathogène, les tétracyclines sont peu actives et très peu bactéricides et les sulfamides uniquement bactériostatiques dans les 2/3 des cas. Les deux associés peuvent cependant donner des synergies bactériostatiques et bactéricides nettes (MOLLARET).

En résumé, seuls les polymyxines B et le méthane sulfonate de colistine semblent être les antibiotiques qui ont donné les résultats les plus constants. L'emploi du sulfate de polymyxine B est toujours limité du fait de sa toxicité, mais le méthane sulfonate de colistine présente une toxicité faible et semble donc être l'antibiotique de choix que nous ayons en possession actuellement.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Le troisième chapitre de cet exposé aura pour but de montrer de façon objective le comportement des antibiotiques et plus particulièrement de la colimycine à l'égard du pseudomonas .

Nos observations portent uniquement sur des affections à pseudomonas justiciables de la forme injectable . D'ailleurs par voie orale comme par voie parentérale la colimycine est parfaitement supportée et ne donne lieu à aucun phénomène d'intolérance précoce ou tardive, ni retentissement hématologique, rénal ou hépatique . ni manifestation allergique importante;

De plus il est à noter que l'on n'a jamais observé au cours des traitements à la colimycine , l'apparition d'infections à candida ce qui serait dû à l'action fongicide observée in vitro pour la colimycine.

Posologie :

En raison de l'absence de toxicité , la posologie de la colimycine est extrêmement souple.

50.000 à 150.000 unités par kg de poids, par voie orale 500.000 unités par jour et par kg de poids en moyenne. Il ne faut en aucun cas dépasser le taux limite de 200.000 unités par kg et par jour.

Les voies intra-péritonéale, intraveineuse, intrarachidienne peuvent être utilisées comme nous le verrons dans nos observations.

ENDOCARDITE A PYOCYANIQUE

Madame X., 27 ans, enceinte de 5 mois et demi , habitant au Gabon depuis un an, présente brusquement le 3 mai 1958 une pyrexie à 39° - 40° comme cause décelable.

Dans les heures qui suivent cette brusque montée thermique, on note une interruption spontanée de la grossesse avec accouchement d'un enfant mort . Aucune révision utérine n'est pratiquée et la température oscille entre 38° et 40° malgré un traitement antibiotique.

On note alors l'apparition d'un souffle systolique et la malade est envoyée à Broussais dans le service du Docteur MOUQUIN où l'on pose le diagnostic d'Endocardite aigüe avec :

Localisation artérielle méningée

Splénomégalie importante

Faux panaris digitaux typiques

Les hémocultures poussent facilement et la malade est alors soumise à un traitement antibiotique en perfusion continue : 40 millions de pénicilline 1,50 de Streptomycine.

En trois jours la température se stabilise à 37°5 mais les hémocultures pratiquées sous antibiotiques, continuent à rester positives. Elles sont adressées au laboratoire de l'Hopital Pasteur où l'on découvre un pyocyanique résistant à :

Pénicilline

Tétracycline

Erythromycine

limite au Chloramphénicol

sensible à Streptomycine

Colimycine

Polimyxine

Une association : streptomycine 1,50 g , colimycine 3 millions d'unités est alors instituée, après 4 jours, nouvelle remontée thermique à 39° avec une hémoculture positive, on ajoute à la perfusion de streptomycine et de colimycine 40 millions de pénicilline, 50 mg de cortancyl et 4 g de solumutine. La fièvre persiste et les hémocultures sont toujours positives, la malade rentre de ce fait à Pasteur le 11 Juin.

Une nouvelle association Erythromycine, tétracycline est alors utilisée avec la colimycine aux doses suivantes :

colimycine 3 millions d'unités

Tétracycline 2 g

Erythromycine 2 g

Devant l'intolérance digestive de la malade, on administre, terramycine, colimycine, 4 millions intraveineux, associés à un million de colimycine intramusculaire.

Le 13 Juin sous traitement on note :

- aucun taux décelable dans le sang de colimycine
- le pyocyanique du sérum n'est pas inactivé
- les hémocultures sont toujours positives
- Accentuation des manifestations centrales et des troubles cardiaques.

On augmente à 10 millions la colimycine par voie intraveineuse toujours associée à la terramycine, erythromycine,

On note 48 heures plus tard :

- une hémoculture négative
- le pyocyanique est inhibé par le sérum mais la température reste en plateau à 40°.

- Urée à 1,80 g
- Accentuation des troubles cérébraux

Toutes ces manifestations étant dues, ce qu'a révélé l'autopsie, à des infarctus rénaux et cérébraux, et non au traitement comme on l'a pensé.

On supprime l'association et un traitement à la polymyxine est alors institué en dernier ressort. Aucune amélioration, on note :

- Hémoculture positive
- Perte de l'activité inhibitrice du sérum

On revient après quatre jours au traitement précédent

- 10 millions de colimycine
- Terramycine 1,50 g

Quarante huit heures après l'institution de ce traitement la malade mourrait dans un tableau de grave asystolie.

L'autopsie pratiquée a montré :

- la stérilité de tous les organes au point de vue bactériologique, sauf des valvules mitrales où l'on trouve de nombreuses végétations contenant du pyocyanique dont la sensibilité était inchangée.

Nous nous trouvons en fait devant une endocardite aiguë où le traitement à la colimycine a été un échec, dont la cause peut être due :

- a) à l'insuffisance des doses administrées de colimycine dès le début

b) au tatonnement de la thérapeutique antibiotique au départ. La colimycine n'a pas été utilisée avant le 4ème jour , ce qui a permis une prolifération spectaculaire du germe . Or on sait que l'augmentation du nombre des germes diminue l'activité du traitement (1954 Henneberg et Muller) .

MENINGITE A PYOCYANIQUE

Madame X., 70 ans avait depuis plusieurs années déjà une otite chronique , qui coulait fréquemment; dans la deuxième quinzaine de décembre 1957, une nette aggravation de son affection est constatée et une mastoïdite se déclare. Elle est hospitalisée à l'hôpital de Dieppe, où elle est opérée, on pratique un évidement rétro-mastoïdien, mais son état ne s'améliore pas . La malade fait une réaction méningée et est transférée dans le service du Professeur GUILLAUME.

Le Service du Professeur GUILLAUME diagnostique une méningite purulente, mais on ne trouve pas le germe.

La malade est traitée par :

Pénicilline

Streptomycine

Sanclomycine

Erythromycine

Malgré cela, aucun changement dans l'état de la malade, on décide à ce moment là de la transférer à l'hôpital Pasteur.

A Pasteur, on décide de suspendre le traitement, l'état de la malade s'aggrave, un état de stupeur apparaît. Son transfert est décidé à l'hôpital Laennec.

Le Docteur LOISEAU et le Docteur MARCHAND interviennent à nouveau

Mise à plat de l'évidement jusqu'aux méninges, Le 6 Janvier reprise du traitement :

Pénicilline 5 millions

Streptomycine 1 g

9 janvier : aucun changement dans l'état de la malade. La ponction lombaire pratiquée ce jour là met en évidence un liquide contenant 1.000 éléments, 5 g d'albumine, à la culture découverte d'un pyocyanique.

L'antibiogramme permet de constater que le germe est :

- résistant à Tifomycine
 Auréomycine
 Terramycine
 Tétracycline
 Furadoïne

Sensible à Polymyxine
 Colimycine

A ce moment, on ajoute au traitement 3 millions de colimycine, par voie générale

- 1 mg de colimycine intra-rachidienne et localement 1 million de poudre.

Le 10 Janvier

Traitement inchangé ; on ajoute seulement 2 mg de colimycine intrarachidienne, ces doses seront augmentées progressivement.

Le 14 Janvier

L'injection de 5 mg de colimycine intra-rachidienne entraîne l'apparition brutale d'un nystagmus, qui persiste pendant deux heures.

On arrête la colimycine et la malade est à nouveau transférée à Pasteur.

L.C.R. : absence de germes à l'examen direct, cultures négatives.

L'état de la malade reste stationnaire ; la malade est confuse, avec une mydriase, on note en plus une abolition du réflexe photo moteur
Sa température se stabilise à 37°.

La confusion persistant, on craint un abcès au cerveau, et la malade est envoyée à la Salpêtrière.

Là; sans aucune intervention, la malade se remet lentement et quitte l'hôpital, pratiquement guérie fin janvier.

BRULURES INFECTEES PAR LES PYOCYANIQUES

Monsieur L... âgé de 22 ans, est hospitalisé d'urgence à l'hôpital Peroy pour brûlures par essence le 18/9/61 .

On constate des brûlures du deuxième et du troisième degré , très souillées de terre et couvrant 35% de la surface corporelle .

- Dès son arrivée, le malade, sous anesthésie générale, est soumis à un bain avec décapage au cétaflon . La réanimation dans les premières heures de la matinée se fait sans incident.

- A partir du 22/9/61, apparition d'une hématurie qui fait suspendre le traitement intensif par héparine, auquel était soumis le malade depuis son arrivée, en raison de sa forte hyper-coagulabilité . On pense alors que le saignement semble en liaison avec le traitement héparinique (600 mg par 24 H.)

Lésions dues au cathétère . Les traumatismes rénaux et osseux paraissent à exclure.

Cependant on note une température à large oscillation depuis le 22. On pratique divers examens notamment des hémocultures .

Un examen cytot bactériologique des urines prélevées par sondage montre la présence d'un germe à gram négatif, type *protéus vulgaris*, résistant à tous les antibiotiques et d'un pyocyanique sensible à la colimycine.

Les examens du pus prélevé au niveau de la plaie montrent la présence d'un bacille pyocyanique résistant à tous les antibiotiques.

Les hémocultures pratiquées en raison de l'état septicémique du sujet montrent la présence du pyocyanique dans les hémocultures du 23 et du 24/9/61, sensible à la colimycine et à la kanamycine .

Devant ce tableau septicémique le malade est soumis à un traitement antibiotique par colimycine 5 millions

kanamycine 2 g par voie intra-musculaire

Malgré le traitement le malade reste fébrile avec une température à 39° le matin et 40° le soir jusqu'au 11/10.

Puis apparait une période d'apyrexie, on diminue alors le traitement antibiotique et le malade reçoit chaque jour :

4 millions de colimycine

La kanamycine est arrêtée.

- Un nouvel épisode fébrile apparait avec une montée thermique moins importante qu'auparavant.

Un traitement 5 millions de colimycine, 1,50 g de terramycine est alors établi, pendant huit jours . Au bout de ce laps de temps tous les examens biologiques sont négatifs .

La température s'est normalisée, le malade a repris du poids et va très bien.

BRULURES INFECTEES

Monsieur L 25 ans entre d'urgence à l'hôpital Percy pour brulûres survenues à la suite d'un accident de la voie publique (renversé par sa motocyclette qui a pris feu), celles-ci accompagnées de traumatisme cranien.

On note à son arrivée :

Des brulûres du 3ème degré couvrant 35% de la surface corporelle;

Etat de choc avec chute tensionnelle 9-7

Soif intense.

Après excision du phlyctène et décapage au cétaillon, les brulûres sont laissées à l'air sauf les lésions de l'avant bras et de la main

Le 19, on note un retard important dans la réanimation avec un état d'agitation avec confusion mentale.

Cependant la température est descendue à 38° 5

La tension artérielle est satisfaisante et la diurèse est rétablie avec cependant présence d'albumine.

Le malade est soumis à un traitement d'antibiotiques :

4 millions de colimycine

4 gr de Flabelline

Le 27/9 la température remonte à 39°5 . Le malade est dans un état d'agitation extrême et très anxieux. De plus une paralysie de type hystérique du membre supérieur droit s'installe avec conservation des réflexes qui sont vifs et symétriques sauf le tricipital droit qui est aboli. Les hémocultures pratiquées ce jour ont montré la présence de bacilles gram négatifs type pyocyanique . Un prélèvement fait sur les

brulûres lors de l'excision a montré l'existence de bacilles pyocyaniques, résistant à la colimycine par la méthode des disques mais sensible par la méthode des dilutions. (La souche envoyée au laboratoire de l'Institut Pasteur (Mr CHABERT) est sensible à une concentration de 12,5mg de colimycine par la méthode de dilution. Apparition quelques heures plus tard d'une éruption maculo-papuleuse sur le thorax et les épaules.

Le diagnostic de septicémie à pyocyanique est alors évoqué et le malade est alors soumis à un traitement par :

Kanamycine 2 g . I.M.

Colimycine 8 millions

Le malade est mis en chambre stérile .

A partir du 7/10, la température décroît et revient à 37°5, 37°8 le soir

Le 13/10 le malade est apyrétique.

Amélioration spectaculaire de l'état psychique et de sa paralysie hystérique du membre supérieur droit, qui tend à disparaître complètement.

Bactériologiquement les prélèvements et les hémocultures faits en service sont stériles depuis le 3/10.

Le 24/10

L'état général étant très amélioré et la courbe thermique revenue à la normale depuis huit jours, on arrête la kanamycine , on continue la colimycine à la dose de 4 millions pendant trois jours Les antibiotiques sont alors définitivement arrêtés et le malade sort de l'hôpital complètement guéri.

INFECTION URINAIRE A PYOCYANIQUE

Monsieur P ..., âgé de 61 ans, est hospitalisé le 30/6/60 pour infection urinaire .

Antécédents:

Rétrécissement urétral blennorragique.

Prostatectomie en 1953

Depuis plusieurs mois le malade présentait une pollakiurie nocturne avec brûlures à la miction, et état subfébrile 38° le soir.

Les examens cyto-bactériologiques des urines ont montré l'existence d'une pyurie à collibacille sensible à la colimycine

Le malade est alors soumis à un traitement par

3 millions de colimycine intramusculaire

Kanamycine 1 g

pendant huit jours

Du point de vue clinique on note

- Les mictions redevenues normales
- La température qui a disparu

Du point de vue bactériologique

- Stérilisation des urines

Le malade sort le 1/7/60

Le 5/1/61 nouvel épisode urinaire avec douleurs et difficultés à chaque miction qui sont fréquentes.

- Dysurie et pollakiurie .

Un nouvel examen cyto bactériologique met en évidence la présence d'un pyocyanique.

Résistant à la streptomycine

Auréomycine

Terramycine

Tétracycline

et aux Sulfamides

Sensible à la Tifomycine

Colimycine

Le malade est alors soumis à un traitement par colimycine 6 millions pendant dix jours.

On note une amélioration importante avec une température normalisée et avec stérilisation des urines au bout de 4 jours de traitement.

DIARRHÉE A PYOCYANIQUE

Mère L, âgée de 77 ans, entre à l'hôpital pour diarrhée importante, chronique, rebelle à toute thérapeutique ordinaire, s'accompagnant

de douleurs abdominales diffuses

avec céphalées

mais température normale

Une rectoscopie n'a montré aucune anomalie de la muqueuse . Des examens parasitologiques des selles se sont avérés négatifs ,

Les examens bactériologiques ont mis en évidence la présence d'un pyocyanique le 29/3

résistant aux sulfamides

à la streptomycine

à la tifo~~m~~ycine et terramycine

Sensible à la polymyxine et colimycine

La malade est alors soumise à un traitement par 4 millions de Colimycine pendant six jours par voie intra-musculaire. Les résultats sont excellents, on note une stérilisation complète des selles
Disparition complète des phénomènes diarrhéiques et des douleurs abdominales.

Le 13/4, la malade sort complètement guérie.

Monsieur R..., 67 ans hospitalisé à l'hôpital Pasteur pour hémorragie cérébrale.

A subi une trépanation et une trachéotomie

Ce malade entre à l'hôpital dans le coma, il présente des mouvements spontanés des membres, avec des troubles respiratoires importants.

- Encombrements par des mucosités fusiformes sortant par l'orifice de la trachéotomie

Température oscillante entre 38° et 39°5

L'examen bactériologique de l'expectoration a montré la présence d'un protéus résistant à tous les antibiotiques

d'un staphylocoque doré résistant à la Streptomycine

Néomycine

Framyécine

Colimycine

sensible au

Chloramphénicol

Auréomycine

Terramycine

Erythromycine

Novobiocine

d'un bacille pyocyanique résistant à tous les antibiotiques sauf à la Colimycine. Le malade toujours dans le coma est soumis à un traitement par chloramphénicol 1,50 g. I.M.

Colimycine 3 millions en perfusion intra-veineuse pendant 15 jours

On note au bout de quatre jours

une baisse sensible de la température qui redevient petit à petit normale.

- L'expectoration se tarit, et la disparition des germes pyocyaniques et staphylocoque doré.

Par la suite le malade fera plusieurs poussées thermiques d'infection bronchique dans laquelle nous retrouverons du pyocyanique .

Le traitement par colimycine associé au chloramphénicol et à la streptomycine a provoqué la disparition des phénomènes thermiques et la stérilisation de l'expectoration . Mais le malade décèdera 8 mois plus tard d'un collapsus cardio-vasculaire sans avoir jamais repris connaissance.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, il semble donc que le méthane sulfonate de colistine a une action digne d'intérêt dans les affections à bacille pyocyanique. Cette activité semble dans tous les cas que nous avons étudiés, nettement supérieure à celle des autres antibiotiques, abstraction faite de la polymyxine dont l'action est sensiblement voisine, mais dont la toxicité en limite l'emploi par voie générale. Ce mode d'administration ne peut être utilisé que pour des traitements très brefs et sur des malades n'ayant aucune lésion rénale.

Le méthane sulfonate de colistine peu toxique, est le seul représentant du groupe des antibiotiques polypeptidiques, produit par des bacilles (les autres sont produits par des champignons *penicillium* et surtout *streptomyces*), qui ait une action rapide et hautement bactéricide à l'égard du pyocyanique. Comme nous avons pu le constater dans les observations recueillies, les résistances acquises à l'égard du méthane sulfonate de colistine sont assez rares. Nous n'avons trouvé qu'un seul cas de résistance à la colimycine parmi les malades que nous avons étudiés.

Les associations de la colimycine avec d'autres antibiotiques ne semblent pas provoquer d'antagonisme, au contraire les associations avec les antibiotiques type pénicilline seraient additives, celles avec les antibiotiques de type tétracyclines et polypeptiques synergiques.

La colimycine est remarquablement tolérée par l'organisme et possède une très faible toxicité, aucun incident n'a été relaté à travers la littérature qui fait état de plusieurs millions de cas.

Dans les observations que nous avons recueillies, nous avons noté une réaction méningée passagère après une injection intra-rachidienne .

D'autre part la colimycine a une activité mycostatique et antifongique certaine , ce qui permet de se soustraire aux complications mycosiques des autres antibiotiques.

Dès à présent les études faites in vitro sur le méthane sulfonate de colistine au laboratoire de l'hôpital de l'Institut Pasteur et les observations et résultats thérapeutiques obtenus dans le traitement de grands syndrômes infectieux dûs au bacille pyocyanique nous permettent de former un jugement sur sa valeur et sur sa réelle efficacité.

Malgré les possibilités nouvelles qu'a permises la découverte du méthane sulfonate de colistine dans le traitement des affections à germes gram négatifs, le problème des affections à pyocyanique n'est pas totalement résolu et la stérilisation complète de certaines affections dues à ce germe reste encore difficile.

BIBLIOGRAPHIE

- BRONODOLO G.- Considérations pratiques sulla "Colimicina". Gazzetta medica italiana , 1957, 116, 492.
- CHABERT Y. - Ann. Inst. Pasteur, 1953, 84, 545.
- CHABERT Y. - Rapport au III Congrès de biologie clinique (Bruxelles)
- CHABERT Y. - Ann. Inst. Pasteur, 1953, 85, 122.
- DI NOLA P., SALASSA M.R. - Minerva medica, 1956, 2, (suppl. au n° 77)
- PONTANA A. - La nostra esperienza sull'impiego chirurgico della chirurgia della Colimicina e della associazione Colimicina-Penicillina. Minerva chirurgica 1958, 13, 546.
- FORNI P.V. e GUIDETTI E. - Minerva medica, 1956, 2, (suppl. au n° 77) ,
- FORNI P.V. - Minerva medica, 1956, 2 (suppl. au n° 77), 828.
- FORNI P.V. e MOIRAGHI-RUGGENINI.- Med. Sperim.(Antibiotici), 1956,30,3
- FORTUNA R. - La Colimicina nella pratica chirurgica. Minerva chirurgica, 1958, 13, 498.
- KOYAMA Y. e coll. - Sul Colimycin, un nuovo antibiotico. Journ. of antibiotics (Japan) 1950, 3, 457.
- OTANI S. - Dell'utilita chirurgica del Colimycin. Journ. Of Antibiotics 1951, 4, 7.
- PATTE J.C., HIRSCH H. et CHABBERT Y.- Ann. Inst. Pasteur, 1958, 94,
- PROLO C. - Colimicina nel trattamento dell uretriti non gonococciche. Minerva dermatologica, 1957, 32.
- PULASKI E.J..., BAKER et COLL. - Journ. clin. Invest. , 1949, 28, 1028.
- ROBECCHI M..., e FAVRO P.G. - Minerva medica, 1956, 2, (Suppl. au n° 77)
- RONDANINI G.B. - Sulla terapia della gastro-enterite seuta della prima infanzia con Colimicina. Minerva chirurgica 1958, 13, 356.

- SCEVOLA G. - Minerva médica 1956,2, (suppl. au n° 77), 865.
- SELLA F. et MAZZBI D.- Boll. Ist. SE ; Milanese, 1954, 33, 334.
- SUGIYAMA H., COASAWARA T. YUSA H., KOBARI S. - Risultati del Colimycina nelle diarree non infective. CHIETO, 1954, 36, 1301.
- YASUO KOYAMA. - Biological and chemical Nature of Colimycin. International Medico-Surgical Meetings, Turin, juin 1957.

Vu, le Président de Thèse

Pr. GARCIN

Vu, le Doyen de la Faculté

L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

M. ROCHE

